

BEST AVAILABLE COPY

**BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 101 41 528.1

**Anmeldetag:** 24. August 2001

**Anmelder/Inhaber:** Faustus Forschungs Cie. Translational  
Cancer Research GmbH, 04109 Leipzig/DE

**Bezeichnung:** Platin(II)- und Platin(IV)-Komplexe und ihre  
Verwendung

**IPC:** C 07 F, A 61 K

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-  
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 24. März 2004  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
**Der Präsident**  
Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Eckart", which is the name of the President of the German Patent and Trademark Office at the time of this document's issuance.

**CERTIFIED COPY OF  
PRIORITY DOCUMENT**

## **Platin(II)- und Platin (IV)-Komplexe und ihre Verwendung**

Platinverbindungen werden als Komplex mit organischen Liganden zur Therapie von Tumoren, insbesondere Ovarial- und Colorektalkarziomen, eingesetzt. Die Voraussetzung für

5 die tumorhemmende Wirksamkeit derartiger Platinverbindungen ist, wie allgemein angenommen wird, die Reaktion des Platins bzw. des aktivierten Platins mit DNA oder anderen Biomolekülen. Diese Reaktion kann experimentell *in vitro* nachvollzogen werden (Zenker, A.; Galanski, M.; Bereuter, T. L.; Keppler, B. K.; Lindner, W. J. Biol. Inorg. Chem. (2000), 5(4), 498-504). Von besonderer klinischer Bedeutung sind zur Zeit insbesondere die  
10 Verbindungen Cisplatin, Carboplatin und Oxaliplatin. Diese Substanzen und analoge Verbindungen sind mit zum Teil erheblichen toxischen Nebenwirkungen assoziiert, die insbesondere die Niere, das Gehörorgan, andere Nervenorgane einschließlich der Augen sowie das Knochenmark betreffen. Diese Nebenwirkungen können dosislimitierend sein und damit den Erfolg einer Behandlung verhindern.

15 Die bisher verwendeten Verbindungen bestehen in Platin (II) und Platin (IV) Komplexen mit 2 Stickstoffhaltigen koordinierenden Gruppen und zwei oder mehr anionischen koordinierenden Gruppen, welche jeweils miteinander chemisch verbunden sein können (DE  
16 4,041,353 Keppler, BK, EP 0,367,974 Kolak, C et al, EP 0,167,071 Kolak, C et al, US  
17 5,434,256 Kokhar, A & Siddik, ZH, US 4,607,114 Nakayama, Y et al, US 4,704,464 Brunner,  
18 H et al).

Platinverbindungen, die zwei Ethanolaminliganden tragen, welche sowohl über das Stickstoff als auch das Sauerstoff an das Platin koordiniert sind, wurden bisher als inaktiv beschrieben (Kuroda et al., 2000). Allgemein ist für derartige ringgeschlossene Hydroxyalkylamine keine ausgeprägte zytotoxische Aktivität bekannt.

25 Uckun et al (WO 01/36431 A1) beschreiben in ihrer Patentanmeldung lediglich die entsprechenden ringoffenen Verbindungen, d.h. Platinkomplexe mit

Hydroxyalkylaminliganden, die jedoch nur über den Stickstoff an das Platin koordiniert sind.

Ferner wird für diese Art von Verbindungen keine besondere Wirksamkeit beschrieben.

5

### Aufgabe der Erfindung

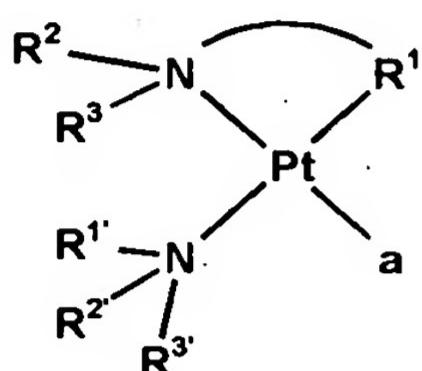
Aufgabe der Erfindung war es, tumorhemmende Platinverbindungen für pharmazeutische Zubereitungen mit einem verbesserten therapeutischen Index, und damit weniger Nebenwirkungen bei gleicher Wirkung oder verbesserter Wirkung ohne Zunahme der Nebenwirkungen, bereitzustellen.

### Lösung / Beschreibung der Erfindung

- 15 Die Lösung der o.g Aufgabe wurde durch die Synthese und Anwendung von Platinkomplexen, die eine erhöhte Selektivität für solide Tumore aufweisen, erreicht. Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthalten stabilisierte Platinverbindungen bestehend in Komplexen, bei denen mindestens einer der Liganden das Platin über ein N als auch O chelatisieren und gleichzeitig ein Gegenion, klassischerweise Chlorid, ersetzen kann. Dadurch verringert sich die Reaktivität der Verbindung gegenüber Biomolekülen (insbesondere DNA) im Vergleich zu der ringoffen Verbindung um ein mehrfaches. Überraschenderweise konnte jedoch für diese Verbindungen eine starke, dem Cisplatin vergleichbare, Reaktivität unter den pathophysiologisch relevanten Bedingungen beobachtet werden. Bisher galten diese Verbindungen als inaktiv (Kuroda et al., 1983).
- 20

Durch die beschriebene Struktur kann eine erhöhte Selektivität von zytotoxischen Platinverbindungen für Tumore und damit ein verbesserter therapeutischer Index erreicht werden.

- 5 Ein Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von Platin (II) Komplexen der allgemeinen Formeln I zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie von Tumorerkrankungen,



I

wobei die Reste

R<sup>1</sup> und R<sup>3'</sup> aus der Gruppe der Hydroxyalkyle und -alkenyle, sowie mit Halogenen, Alkylen,

- 10 Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat substituierte Hydroxyalkyle und -alkenyle stammen, wobei die Hydroxyalkyle und -alkenyle protoniert oder deprotoniert vorliegen können,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2'</sup> = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-

- 15 CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -H, Methyl, Ethyl, gesättigte-, ungesättigte cyclische Reste, auch Heterocyclen, sowie deren Halogen, Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat Derivate bedeuten,

R<sup>4</sup> = Alkyl, Alkylen, Cycloalkyl, Cycloalken, Heterocyclische Reste oder substituierte Alkyle

- 20 und Alkylene, Cycloalkyl und Cycloalken bevorzugt aber Ethan-1,2-diy1 sein kann,

und a zur Gruppe der Halogenide (Fluor, Chlor, Brom, Iod), OH<sup>-</sup>, OH<sub>2</sub>, Carboxylat, Sulfat oder Sulfonat gehört.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von Platin (II) Komplexen der  
5 allgemeinen oben aufgeführten Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie von Tumorerkrankungen, wobei jedoch

R<sup>1</sup> und R<sup>3'</sup> = Carboxyalkyle oder Carboxyalkenyle, sowie mit Halogenen, Alkylen,  
Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat substituierte Carboxyalkyle und -alkenyle bedeuten und die Carboxyalkyle oder  
10 Carboxyalkenyle protoniert oder deprotoniert vorliegen können.

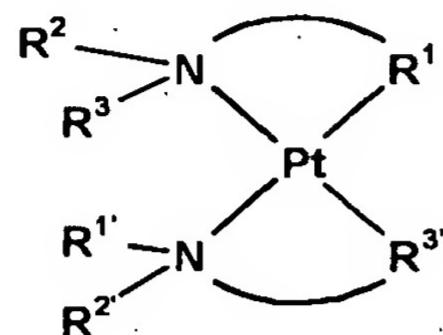
Ein weiterer Bestandteil der Erfindung sind Arzneimittel, die die oben aufgeführten Verbindungen enthalten.

15 Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von Platin (II) Komplexen der allgemeinen oben aufgeführten Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie von Tumorerkrankungen, wobei jedoch

16 R<sup>1</sup> und R<sup>3'</sup> = Sulfoalkyle oder Sulfoalkenyle, sowie mit Halogenen, Alkylen, Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat substituierte Sulfoalkyle und -alkenyle bedeuten und die Sulfoalkyle oder Sulfoalkenyle  
20 protoniert oder deprotoniert vorliegen können.

Ein weiterer Bestandteil der Erfindung sind Arzneimittel, die die oben aufgeführten Verbindungen enthalten.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von Platin (II) Komplexen der allgemeinen Formeln II zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie von Tumorerkrankungen,



II

5 wobei die Reste

R<sup>1</sup> und R<sup>3</sup>' aus der Gruppe der Hydroxyalkyle und -alkenyle, sowie mit Halogenen, Alkylen, Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat substituierte Hydroxyalkyle und -alkenyle stammen, wobei die Hydroxyalkyle und -alkenyle protoniert oder deprotoniert vorliegen können,

10

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>1</sup>', R<sup>2</sup>' = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -H, Methyl, Ethyl, gesättigte-, ungesättigte cyclische Reste, auch Heterocyclen, sowie deren Halogen, Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat Derivate bedeuten,

15

R<sup>4</sup> = Alkyl, Alkylen, Cycloalkyl, Cycloalken, Heterocyclische Reste oder substituierte Alkyle und Alkylene, Cycloalkyl und Cycloalken bevorzugt aber Ethan-1,2-diyl sein kann,

20 und a zur Gruppe der Halogenide (Fluor, Chlor, Brom, Iod), OH<sup>-</sup>, OH<sub>2</sub>, Carboxylat, Sulfat oder Sulfonat gehört.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von Platin (II) Komplexen der allgemeinen oben aufgeführten Formel II zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie von Tumorerkrankungen, wobei jedoch

- R<sup>1</sup> und R<sup>3'</sup> = Carboxyalkyle oder Carboxyalkenyle, sowie mit Halogenen, Alkylen,  
5 Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat substituierte Carboxyalkyle und -alkenyle bedeuten und die Carboxyalkyle oder Carboxyalkenyle protoniert oder deprotoniert vorliegen können.

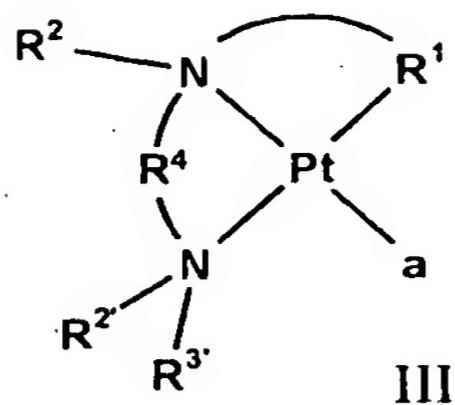
Ein weiterer Bestandteil der Erfindung sind Arzneimittel, die die oben aufgeführten  
10 Verbindungen enthalten.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von Platin (II) Komplexen der allgemeinen oben aufgeführten Formel II zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie von Tumorerkrankungen, wobei jedoch

- 15 R<sup>1</sup> und R<sup>3'</sup> = Sulfoalkyle oder Sulfoalkenyle, sowie mit Halogenen, Alkylen, Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat substituierte Sulfoalkyle und -alkenyle bedeuten und die Sulfoalkyle oder Sulfoalkenyle protoniert oder deprotoniert vorliegen können.

- 20 Ein weiterer Bestandteil der Erfindung sind Arzneimittel, die die oben aufgeführten Verbindungen enthalten.

Ein weitere Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von Platin (II) Komplexen der allgemeinen Formeln III zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie von  
25 Tumorerkrankungen,



wobei die Reste

- R<sup>1</sup> und R<sup>3'</sup> aus der Gruppe der Hydroxyalkyle und -alkenyle, sowie mit Halogenen, Alkylen,  
Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder  
5 Phosphat substituierte Hydroxyalkyle und -alkenyle stammen, wobei die Hydroxyalkyle und  
-alkenyle protoniert oder deprotoniert vorliegen können,

•

- R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2'</sup> = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-  
CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -H, Methyl, Ethyl, gesättigte-, ungesättigte cyclische Reste, auch  
10 Heterocyclen, sowie deren Halogen, Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat Derivate  
bedeuten,

R<sup>4</sup> = Alkyl, Alkylen, Cycloalkyl, Cycloalken, Heterocyclische Reste oder substituierte Alkyle  
und Alkylene, Cycloalkyl und Cycloalken bevorzugt aber Ethan-1,2-diyl sein kann,

15

und a zur Gruppe der Halogenide (Fluor, Chlor, Brom, Iod), OH<sup>-</sup>, OH<sub>2</sub>, Carboxylat, Sulfat  
oder Sulfonat gehört.

- Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von Platin (II) Komplexen der  
20 allgemeinen oben aufgeführten Formel III zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie  
von Tumorerkrankungen, wobei jedoch

R<sup>1</sup> und R<sup>3'</sup> = Carboxyalkyle oder Carboxyalkenyle, sowie mit Halogenen, Alkylen,  
Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder

Phosphat substituierte Carboxyalkyle und -alkenyle bedeuten und die Carboxyalkyle oder Carboxyalkenyle protoniert oder deprotoniert vorliegen können.

Ein weiterer Bestandteil der Erfindung sind Arzneimittel, die die oben aufgeführten

5 Verbindungen enthalten.

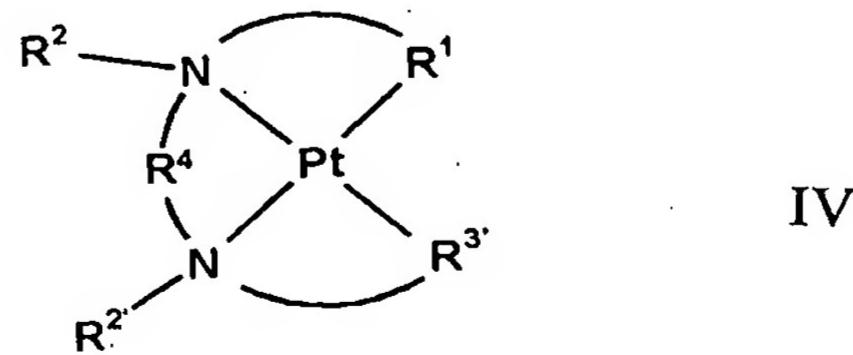
Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von Platin (II) Komplexen der allgemeinen oben aufgeführten Formel III zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie von Tumorerkrankungen, wobei jedoch

10 R<sup>1</sup> und R<sup>3'</sup> = Sulfoalkyle oder Sulfoalkenyle, sowie mit Halogenen, Alkylen, Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat substituierte Sulfoalkyle und -alkenyle bedeuten und die Sulfoalkyle oder Sulfoalkenyle protoniert oder deprotoniert vorliegen können.

15 Ein weiterer Bestandteil der Erfindung sind Arzneimittel, die die oben aufgeführten Verbindungen enthalten.

Ein weitere Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von Platin (II) Komplexen der allgemeinen Formeln IV zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie von

20 Tumorerkrankungen,



wobei die Reste

R<sup>1</sup> und R<sup>3'</sup> aus der Gruppe der Hydroxyalkyle und -alkenyle, sowie mit Halogenen, Alkylen, Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder

5 Phosphat substituierte Hydroxyalkyle und -alkenyle stammen, wobei die Hydroxyalkyle und -alkenyle protoniert oder deprotoniert vorliegen können,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2'</sup> = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-

CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -H, Methyl, Ethyl, gesättigte-, ungesättigte cyclische Reste, auch

10 Heterocyclen, sowie deren Halogen, Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat Derivate bedeuten,

R<sup>4</sup> = Alkyl, Alkylen, Cycloalkyl, Cycloalken, Heterocyclische Reste oder substituierte Alkyle und Alkylene, Cycloalkyl und Cycloalken bevorzugt aber Ethan-1,2-diyI sein kann,

15

und a zur Gruppe der Halogenide (Fluor, Chlor, Brom, Iod), OH<sup>-</sup>, OH<sub>2</sub>, Carboxylat, Sulfat oder Sulfonat gehört.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von Platin (II) Komplexen der

20 allgemeinen oben aufgeführten Formel IV zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie von Tumorerkrankungen, wobei jedoch

R<sup>1</sup> und R<sup>3'</sup> = Carboxyalkyle oder Carboxyalkenyle, sowie mit Halogenen, Alkylen, Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat substituierte Carboxyalkyle und -alkenyle bedeuten und die Carboxyalkyle oder

25 Carboxyalkenyle protoniert oder deprotoniert vorliegen können.

Ein weiterer Bestandteil der Erfindung sind Arzneimittel, die die oben aufgeführten Verbindungen enthalten.

- 5 Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von Platin (II) Komplexen der allgemeinen oben aufgeführten Formel IV zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie von Tumorerkrankungen, wobei jedoch

R<sup>1</sup> und R<sup>3</sup> = Sulfoalkyle oder Sulfoalkenyle, sowie mit Halogenen, Alkylen, Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat substituierte Sulfoalkyle und -alkenyle bedeuten und die Sulfoalkyle oder Sulfoalkenyle protoniert oder deprotoniert vorliegen können.

10 Ein weiterer Bestandteil der Erfindung sind Arzneimittel, die die oben aufgeführten Verbindungen enthalten.

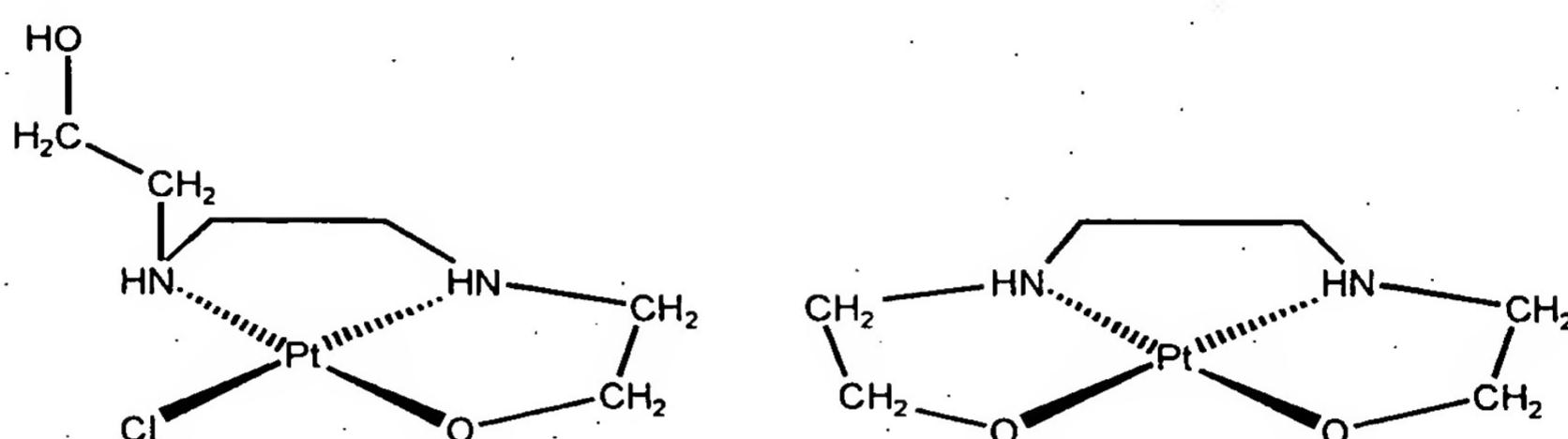
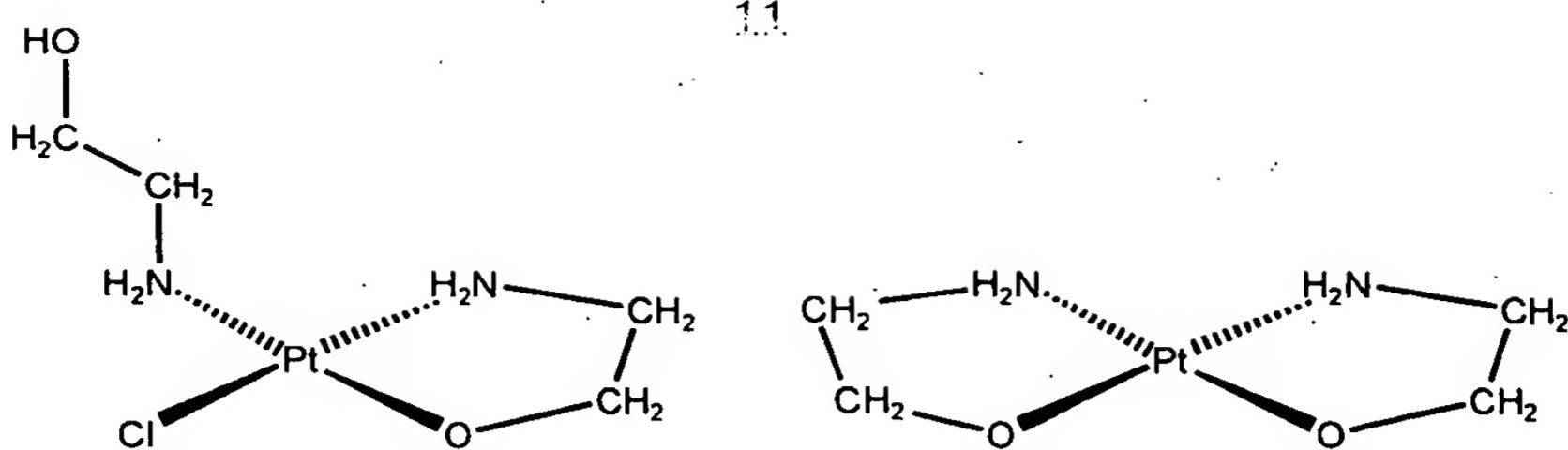
15

Die Verbindung der allgemeinen Formel III werden bevorzugt, die der Formel I stark bevorzugt und die der allgemeinen Formel II ganz besonders bevorzugt.

20

Exemplarische Beispiele für Platin (II) Komplexe der allgemeinen Formeln I-IV zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie von Tumorerkrankungen wobei die 25 Hydroxyalkyle protoniert oder deprotoniert vorliegen können:

11

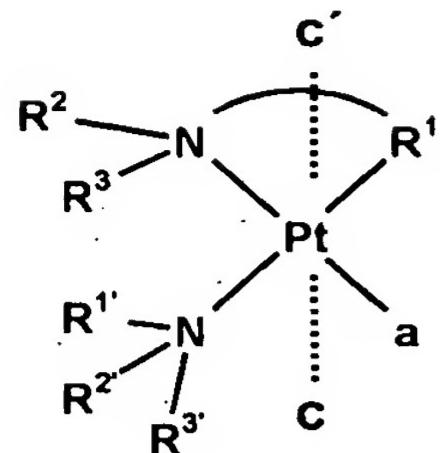


5



10

Ein weitere Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von Platin(IV) Komplexen mit  
15 einfachem oder doppelten intramolekularem Ringschluß der allgemeinen Formeln Ia zur  
Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie von Tumorerkrankungen,



Ia

wobei die Reste

$R^1$  und  $R^{3'}$  aus der Gruppe der Hydroxyalkyle und -alkenyle, sowie mit Halogenen, Alkylen, Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat substituierte Hydroxyalkyle und -alkenyle stammen, wobei die Hydroxyalkyle und -alkenyle protoniert oder deprotoniert vorliegen können,

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^{2'}$  =  $-CH_2-CH_2-OH$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-OH$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-OH$ ,  $-CH_2-CH_2-$   
 $CH_2-CH_2-CH_2-OH$ , -H, Methyl, Ethyl, gesättigte-, ungesättigte cyclische Reste, auch

10 Heterocyclen, sowie deren Halogen, Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat Derivate bedeuten,

12  $R^4$  = Alkyl, Alkylen, Cycloalkyl, Cycloalken, Heterocyclische Reste oder substituierte Alkylen und Alkylene, Cycloalkyl und Cycloalken, bevorzugt aber Ethan-1,2-diyl, sein kann,

15

sowie a und c, c' zur Gruppe der Halogenide (Fluor, Chlor, Brom, Iod),  $OH^-$ ,  $OH_2^-$ , Carboxylat, Sulfat oder Sulfonat gehören.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von Platin (IV) Komplexen der  
20 allgemeinen oben aufgeführten Formel Ia zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie von Tumorerkrankungen, wobei jedoch

R<sup>1</sup> und R<sup>3'</sup> = Carboxyalkyle oder Carboxyalkenyle, sowie mit Halogenen, Alkylen, Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat substituierte Carboxyalkyle und -alkenyle bedeuten und die Carboxyalkyle oder Carboxyalkenyle protoniert oder deprotoniert vorliegen können.

5

Ein weiterer Bestandteil der Erfindung sind Arzneimittel, die die oben aufgeführten Verbindungen enthalten.

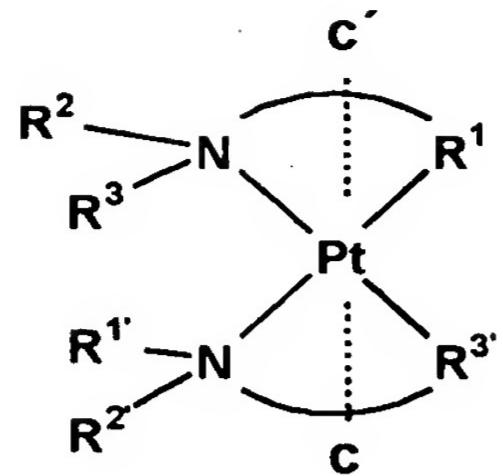
Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von Platin(IV) Komplexen der allgemeinen oben aufgeführten Formel Ia zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie von Tumorerkrankungen, wobei jedoch

R<sup>1</sup> und R<sup>3'</sup> = Sulfoalkyle oder Sulfoalkenyle, sowie mit Halogenen, Alkylen, Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat substituierte Sulfoalkyle und -alkenyle bedeuten und die Sulfoalkyle oder Sulfoalkenyle protoniert oder deprotoniert vorliegen können.

Ein weiterer Bestandteil der Erfindung sind Arzneimittel, die die oben aufgeführten Verbindungen enthalten.

20

Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von Platin(IV) Komplexen mit einfachem oder doppelten intramolekularem Ringschluß der allgemeinen Formeln IIa zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie von Tumorerkrankungen,



IIa

wobei die Reste

$R^1$  und  $R^{3'}$  aus der Gruppe der Hydroxyalkyle und -alkenyle, sowie mit Halogenen, Alkylen,

- Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder
- 5 Phosphat substituierte Hydroxyalkyle und -alkenyle stammen, wobei die Hydroxyalkyle und -alkenyle protoniert oder deprotoniert vorliegen können,

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^{2'}$  =  $-CH_2-CH_2-OH$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-OH$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-OH$ ,  $-CH_2-CH_2-$

$CH_2-CH_2-CH_2-OH$ ,  $-H$ , Methyl, Ethyl, gesättigte-, ungesättigte cyclische Reste, auch

- 10 Heterocyclen, sowie deren Halogen, Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat Derivate bedeuten,

$R^4$  = Alkyl, Alkylen, Cycloalkyl, Cycloalken, Heterocyclische Reste oder substituierte Alkyle und Alkylene, Cycloalkyl und Cycloalken, bevorzugt aber Ethan-1,2-diyl, sein kann,

15

sowie a und c, c' zur Gruppe der Halogenide (Fluor, Chlor, Brom, Iod),  $OH^-$ ,  $OH_2^-$ , Carboxylat, Sulfat oder Sulfonat gehören.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von Platin (IV) Komplexen der allgemeinen oben aufgeführten Formel IIa zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie 20 von Tumorerkrankungen, wobei jedoch

R<sup>1</sup> und R<sup>3'</sup> = Carboxyalkyle oder Carboxyalkenyle, sowie mit Halogenen, Alkylen, Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat substituierte Carboxyalkyle und -alkenyle bedeuten und die Carboxyalkyle oder Carboxyalkenyle protoniert oder deprotoniert vorliegen können.

5

Ein weiterer Bestandteil der Erfindung sind Arzneimittel, die die oben aufgeführten Verbindungen enthalten.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von Platin(IV) Komplexen der allgemeinen oben aufgeführten Formel IIa zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie von Tumorerkrankungen, wobei jedoch

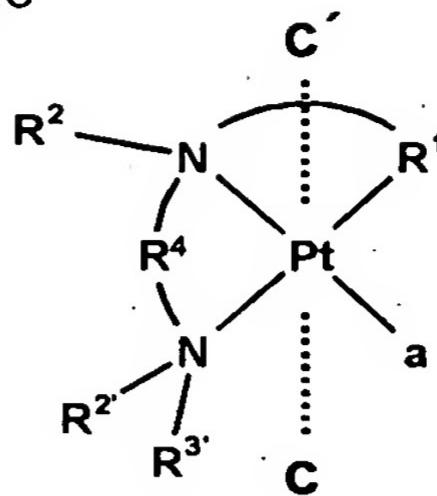
R<sup>1</sup> und R<sup>3'</sup> = Sulfoalkyle oder Sulfoalkenyle, sowie mit Halogenen, Alkylen, Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat substituierte Sulfoalkyle und -alkenyle bedeuten und die Sulfoalkyle oder Sulfoalkenyle protoniert oder deprotoniert vorliegen können.

15

Ein weiterer Bestandteil der Erfindung sind Arzneimittel, die die oben aufgeführten Verbindungen enthalten.

20

Ein weitere Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von Platin(IV) Komplexen mit einfachem oder doppelten intramolekularem Ringschluß der allgemeinen Formeln IIIa zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie von Tumorerkrankungen,



IIIa

wobei die Reste

$R^1$  und  $R^3'$  aus der Gruppe der Hydroxyalkyle und -alkenyle, sowie mit Halogenen, Alkylen,

Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder

5 Phosphat substituierte Hydroxyalkyle und -alkenyle stammen, wobei die Hydroxyalkyle und -alkenyle protoniert oder deprotoniert vorliegen können,

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^1$ ,  $R^2'$  =  $-CH_2-CH_2-OH$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-OH$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-OH$ ,  $-CH_2-CH_2-$

$CH_2-CH_2-CH_2-OH$ ,  $-H$ , Methyl, Ethyl, gesättigte-, ungesättigte cyclische Reste, auch

0 Heterocyclen, sowie deren Halogen, Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat Derivate bedeuten,

5  $R^4$  = Alkyl, Alkylen, Cycloalkyl, Cycloalken, Heterocyclische Reste oder substituierte Alkyle und Alkylene, Cycloalkyl und Cycloalken, bevorzugt aber Ethan-1,2-diyl, sein kann,

sowie a und c, c' zur Gruppe der Halogenide (Fluor, Chlor, Brom, Iod), OH, OH<sub>2</sub>, Carboxylat, Sulfat oder Sulfonat gehören.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von Platin(IV) Komplexen der allgemeinen oben aufgeführten Formel IIIa zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie von Tumorerkrankungen, wobei jedoch

R<sup>1</sup> und R<sup>3'</sup> = Carboxyalkyle oder Carboxyalkenyle, sowie mit Halogenen, Alkylen,  
5 Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat substituierte Carboxyalkyle und -alkenyle bedeuten und die Carboxyalkyle oder Carboxyalkenyle protoniert oder deprotoniert vorliegen können.

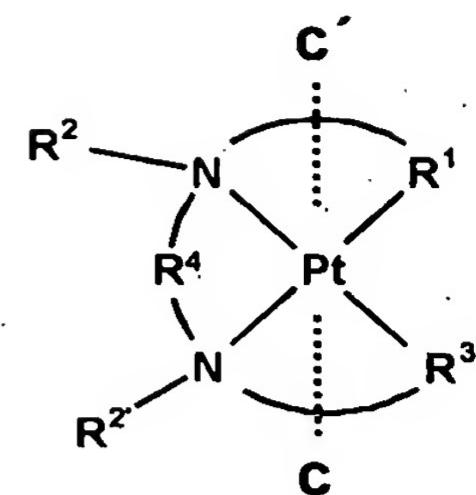
Ein weiterer Bestandteil der Erfindung sind Arzneimittel, die die oben aufgeführten  
10 Verbindungen enthalten.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von Platin(IV) Komplexen der allgemeinen oben aufgeführten Formel IIIa zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie von Tumorerkrankungen, wobei jedoch

15 R<sup>1</sup> und R<sup>3'</sup> = Sulfoalkyle oder Sulfoalkenyle, sowie mit Halogenen, Alkylen, Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat substituierte Sulfoalkyle und -alkenyle bedeuten und die Sulfoalkyle oder Sulfoalkenyle protoniert oder deprotoniert vorliegen können.

20 Ein weiterer Bestandteil der Erfindung sind Arzneimittel, die die oben aufgeführten Verbindungen enthalten.

Ein weitere Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von Platin(IV) Komplexen mit einfachem oder doppelten intramolekularem Ringschluß der allgemeinen Formeln IVa zur  
25 Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie von Tumorerkrankungen,



IVa

wobei die Reste

$R^1$  und  $R^3'$  aus der Gruppe der Hydroxyalkyle und -alkenyle, sowie mit Halogenen, Alkylen, Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat substituierte Hydroxyalkyle und -alkenyle stammen, wobei die Hydroxyalkyle und -alkenyle protoniert oder deprotoniert vorliegen können,

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^{2'}$  = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -H, Methyl, Ethyl, gesättigte-, ungesättigte cyclische Reste, auch Heterocyclen, sowie deren Halogen, Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat Derivate bedeuten,

$R^4$  = Alkyl, Alkylen, Cycloalkyl, Cycloalken, Heterocyclische Reste oder substituierte Alkyle und Alkylene, Cycloalkyl und Cycloalken, bevorzugt aber Ethan-1,2-diyl, sein kann,

15 sowie a und c, c' zur Gruppe der Halogenide (Fluor, Chlor, Brom, Iod), OH<sup>-</sup>, OH<sub>2</sub>, Carboxylat, Sulfat oder Sulfonat gehören.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von Platin (IV) Komplexen der allgemeinen oben aufgeführten Formel IVa zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie von Tumorerkrankungen, wobei jedoch

<sup>19</sup>  
R<sup>1</sup> und R<sup>3'</sup> = Carboxyalkyle oder Carboxyalkenyle, sowie mit Halogenen, Alkylen, Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat substituierte Carboxyalkyle und -alkenyle bedeuten und die Carboxyalkyle oder Carboxyalkenyle protoniert oder deprotoniert vorliegen können.

5

Ein weiterer Bestandteil der Erfindung sind Arzneimittel, die die oben aufgeführten Verbindungen enthalten.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von Platin (IV) Komplexen der allgemeinen oben aufgeführten Formel IVa zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie von Tumorerkrankungen, wobei jedoch

R<sup>1</sup> und R<sup>3'</sup> = Sulfoalkyle oder Sulfoalkenyle, sowie mit Halogenen, Alkylen, Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat substituierte Sulfoalkyle und -alkenyle bedeuten und die Sulfoalkyle oder Sulfoalkenyle protoniert oder deprotoniert vorliegen können.

15

Ein weiterer Bestandteil der Erfindung sind Arzneimittel, die die oben aufgeführten Verbindungen enthalten.

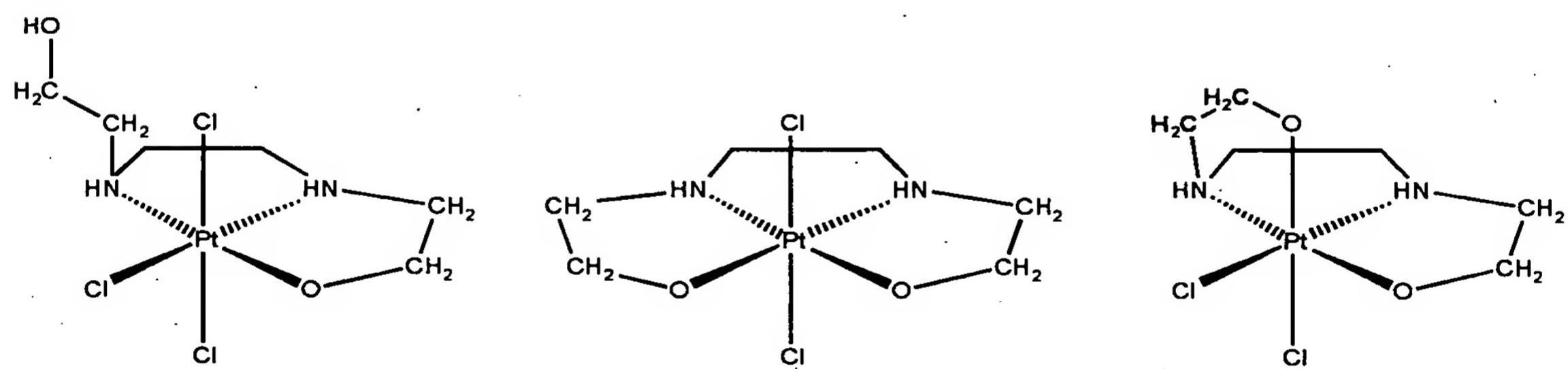
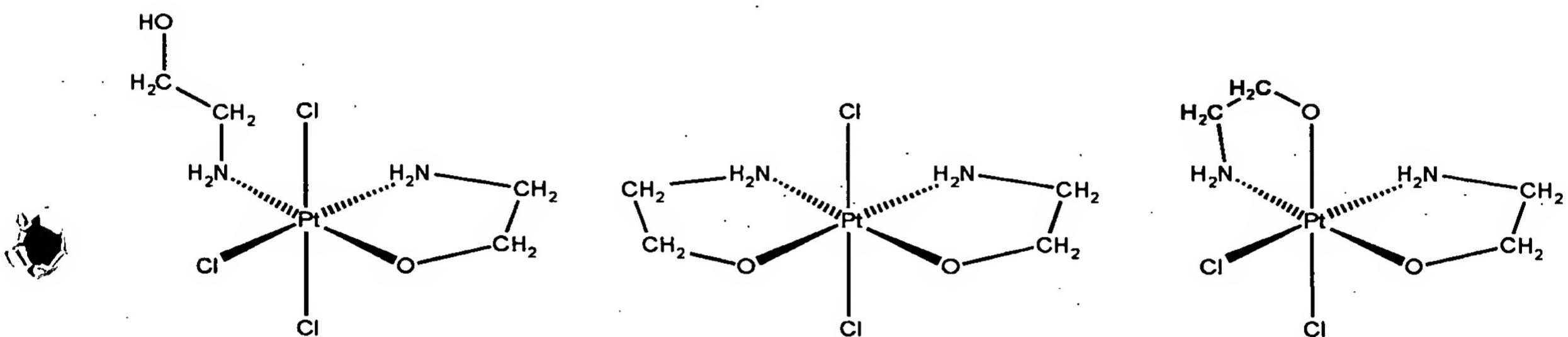
20

Die Verbindung der allgemeinen Formel IIIa werden bevorzugt, die der Formel Ia stark bevorzugt und die der allgemeinen Formel IIa ganz besonders bevorzugt.

25

Exemplarische Beispiele für Platin (IV) Komplexe der allgemeinen Formeln Ia-IVa zur  
Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie von Tumorerkrankungen wobei die  
Hydroxyalkyle protoniert oder deprotoniert vorliegen können:

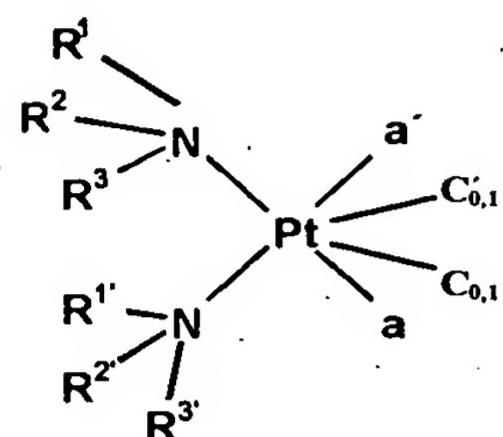
5



10

5

Ein weitere Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von Platin(II) und Platin (IV) der allgemeinen Formeln V zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie von Tumorerkrankungen,



5



V

wobei die Reste

- 10  $R^1$  und  $R^{3'}$  aus der Gruppe der Hydroxyalkyle und -alkenyle, sowie mit Halogenen, Alkylen, Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat substituierte Hydroxyalkyle und -alkenyle stammen, wobei die Hydroxyalkyle und -alkenyle protoniert oder deprotoniert vorliegen können,

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^{2'} = -CH_2-CH_2-OH$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-OH$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-OH$ ,  $-CH_2-CH_2-$   
 $CH_2-CH_2-CH_2-OH$ , -H, Methyl, Ethyl, gesättigte-, ungesättigte cyclische Reste, auch  
Heterocyclen, sowie deren Halogen, Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat Derivate  
bedeuten,

- 20  $R^4$  = Alkyl, Alkylen, Cycloalkyl, Cycloalken, Heterocyclische Reste oder substituierte Alkyle und Alkylene, Cycloalkyl und Cycloalken bevorzugt aber Ethan-1,2-diyl bedeuten,

und a, a' sowie c, c' zur Gruppe der Halogenide (Fluor, Chlor, Brom, Iod), OH<sup>-</sup>, OH<sub>2</sub>, Carboxylat, Sulfat oder Sulfonat gehört, wobei für Platin (II) Verbindungen c entfällt (c<sub>0</sub>)

Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von Platin(II) und Platin (IV)

Komplexen der allgemeinen oben aufgeführten Formel V zur Herstellung von Arzneimitteln

5 zur Therapie von Tumorerkrankungen, wobei jedoch

R<sup>1</sup> und R<sup>3'</sup> = Carboxyalkyle oder Carboxyalkenyle, sowie mit Halogenen, Alkylen, Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat substituierte Carboxyalkyle und -alkenyle bedeuten und die Carboxyalkyle oder Carboxyalkenyle protoniert oder deprotoniert vorliegen können.



Ein weiterer Bestandteil der Erfindung sind Arzneimittel, die die oben aufgeführten Verbindungen enthalten.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von Platin(II) und Platin (IV)

15 Komplexe der allgemeinen oben aufgeführten Formel V zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie von Tumorerkrankungen, wobei jedoch

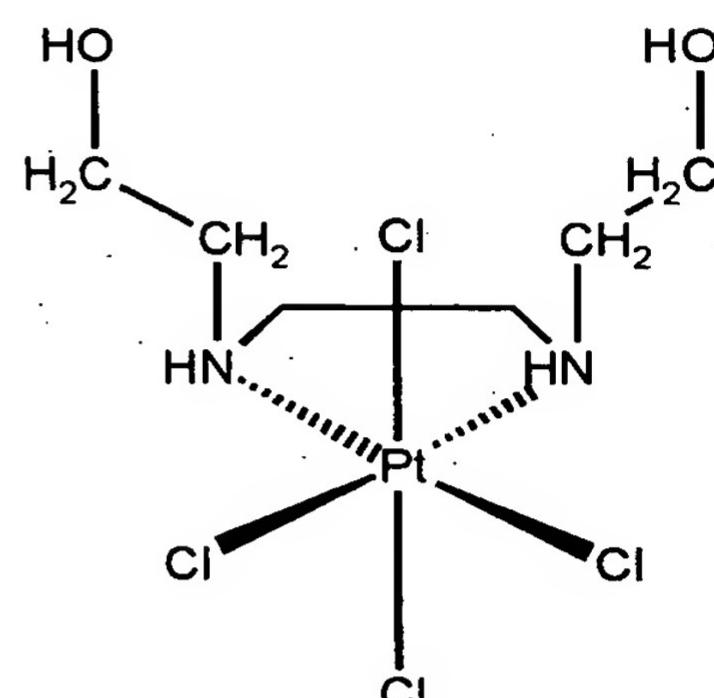
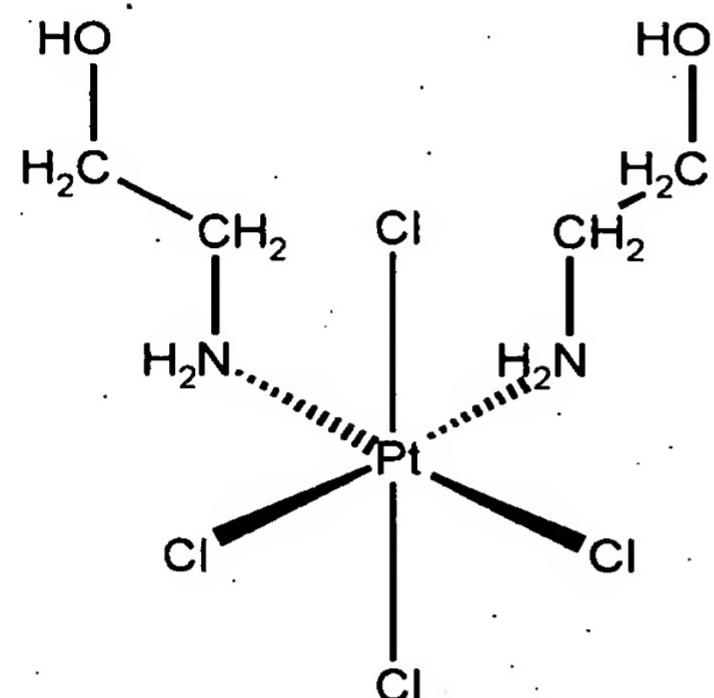
R<sup>1</sup> und R<sup>3'</sup> = Sulfoalkyle oder Sulfoalkenyle, sowie mit Halogenen, Alkylen, Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat substituierte Sulfoalkyle und -alkenyle bedeuten und die Sulfoalkyle oder Sulfoalkenyle 20 protoniert oder deprotoniert vorliegen können.



Ein weiterer Bestandteil der Erfindung sind Arzneimittel, die die oben aufgeführten Verbindungen enthalten.

Exemplarische Beispiele für Platin (IV) Komplexe der allgemeinen Formeln V zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie von Tumorerkrankungen wobei die Hydroxyalkyle protoniert oder deprotoniert vorliegen können:

5



10

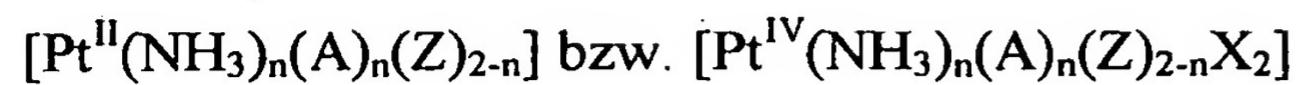
Die Verwendung von Platinverbindungen der zuvor aufgeführten allgemeinen Formel I-V und Ia-IVa, wobei die Reste R1 und R3' 2-Hydroxyethyl oder deprotoniertes 2-Hydroxyethyl

bedeuten, ist bevorzugt, besonders bevorzugt aber ist die Verwendung von

15 Platinverbindungen der zuvor aufgeführten allgemeinen Formel I-IV und Ia-IVa, wobei die Reste R1 und R3' deprotoniertes 2-Hydroxyethyl in der ringgeschlossenen Form bedeuten.

10

Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind Platin (II) und Platin (IV) Verbindungen nach der allgemeinen Formel



zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie von Tumorerkrankungen

5 wobei

n gleich 0 oder 1,

A und X zur Gruppe der Halogenide (Fluor, Chlor, Brom, Iod), OH, OH<sub>2</sub>, Carboxylat, Sulfat oder Sulfonat gehören, und

Z, sofern n gleich =0, können die zwei im Molekül vorliegenden Reste Z über einen Rest aus

10 der Gruppe der Alkyle, Alkylene, Cycloalkyle, Cycloalkenyle, Heterocyclen oder

substituierten Alkyle und Alkylene, Cycloalkyle und Cycloalkenyle, bevorzugt aber Ethan-

15 1,2-diyl, verknüpft sein, ein Hydroxyalkyl- oder -alkylenamin, Carboxyalkyl- oder -

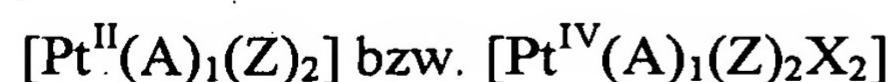
alkylenamin oder Sulfatoalkyl- oder -alkylenamin darstellt, welches an mindestens einer der CH<sub>2</sub> bzw. CH Gruppen durch Halogenen, Alkylen, Cycloalkylen, Heterocyclen, oder

15 funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat derivatisiert ist, und zusätzlich an dem Amino-Stickstoff mit diesen Gruppen derivatisiert sein kann.

Ein weiterer Bestandteil der Erfindung sind Arzneimittel, die die oben aufgeführten Verbindungen enthalten.

20

Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind Platin (II) und Platin (IV) Verbindungen nach der allgemeinen Formel



zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie von Tumorerkrankungen

25 wobei

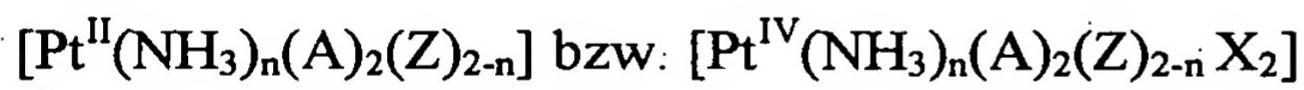
A und X zur Gruppe der Halogenide (Fluor, Chlor, Brom, Iod), OH<sup>-</sup>, OH<sub>2</sub>, Carboxylat, Sulfat oder Sulfonat gehören, und

Z ein Hydroxyalkyl- oder -alkylenamin, Carboxyalkyl- oder -alkylenamin oder Sulfatoalkyl- oder -alkylenamin darstellt, welches an mindestens einer der CH<sub>2</sub> bzw. CH Gruppen durch

- 5 Halogenen, Alkylen, Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat derivatisiert ist,  
 und zusätzlich an dem Amino-Stickstoff mit diesen Gruppen derivatisiert sein kann, wobei  
 zwei im Molekül vorliegenden Reste Z über einen Rest aus der Gruppe der Alkyle, Alkylene,  
 Cycloalkyle, Cycloalkenyle, Heterocyclen oder substituierten Alkyle und Alkylene,  
 Cycloalkyle und Cycloalkenyle, bevorzugt aber Ethan-1,2-diyl, verknüpft sein können.

Ein weiterer Bestandteil der Erfindung sind Arzneimittel, die die oben aufgeführten Verbindungen enthalten.

- 15 Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind Platin (II) und Platin (IV) Verbindungen nach der allgemeinen Formel



zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie von Tumorerkrankungen  
 wobei

- 20 n gleich 0 oder 1,

A und X zur Gruppe der Halogenide (Fluor, Chlor, Brom, Iod), OH<sup>-</sup>, OH<sub>2</sub>, Carboxylat, Sulfat oder Sulfonat gehören, und

Z, sofern n gleich 0, können die zwei im Molekül vorliegenden Reste Z über einen Rest aus der Gruppe der Alkyle, Alkylene, Cycloalkyle, Cycloalkenyle, Heterocyclen oder

- 25 substituierten Alkyle und Alkylene, Cycloalkyle und Cycloalkenyle, bevorzugt aber Ethan-1,2-diyl, verknüpft sein, ein Hydroxyalkyl- oder -alkylenamin, Carboxyalkyl- oder -

alkylenamin oder Sulfatoalkyl- oder -alkylenamin darstellt, welches an mindestens einer der CH<sub>2</sub> bzw. CH Gruppen durch Halogenen, Alkylen, Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat derivatisiert ist, und zusätzlich an dem Amino-Stickstoff mit diesen Gruppen derivatisiert sein kann.

5

Ein weiterer Bestandteil der Erfindung sind Arzneimittel, die die oben aufgeführten Verbindungen enthalten.

10

Ferner wird die Aufgabe der vorliegenden Erfindung durch eine pharmazeutische Zusammensetzung gelöst, die die erfindungsgemäße Verbindung sowie einen oder mehrere pharmazeutisch akzeptable Träger enthält.

Im folgenden wird die pharmazeutische Zusammensetzung näher erläutert.

15

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung wird vor allem intravenös, aber auch intramuskulär, intraperitoneal, subcutan oder peroral verabreicht. Auch eine äußerliche oder pulmonale Applikation ist möglich. Bevorzugt ist die Verabreichung durch intravenöse Injektion oder intravenöse Infusion.

20

Die pharmazeutische Zusammensetzung wird nach an sich bekannten Verfahren hergestellt, wobei die erfindungsgemäße Verbindung in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Trägerstoffen eingesetzt wird. Dabei beträgt der Wirkstoffgehalt dieser Mischung üblicherweise 0,1 bis 99,5, vorzugsweise 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmasse.

25

Die pharmazeutische Zusammensetzung kann in jeder geeigneten Formulierung angewandt werden unter der Voraussetzung, dass die Ausbildung bzw. Aufrechterhaltung von ausreichenden Wirkstoffspiegeln gewährleistet ist. Das kann beispielsweise durch perorale oder parenterale Gabe in geeigneten Dosen erreicht werden. Vorteilhafterweise liegt die 5 pharmazeutische Zubereitung des Wirkstoffs in Form von Einheitsdosen vor, die auf die gewünschte Verabreichung abgestimmt sind. Eine Einheitsdosis kann zum Beispiel eine Tablette, eine überzogene Tablette, eine Kapsel, ein Suppositorium oder eine abgemessene Volumenmenge eines Pulvers, eines Granulates, einer Lösung, einer Emulsion oder einer Suspension sein.

10

Unter „Einheitsdosis“ in Sinne der vorliegenden Erfindung wird eine physikalisch bestimmte Einheit verstanden, die eine individuelle Menge des aktiven Bestandteils in Kombination mit einem pharmazeutischen Trägerstoff enthält und deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder Vielfachen einer therapeutischen Einzeldosis entspricht. Eine Einzeldosis enthält 15 vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben, einer dritten oder viertel Tagesdosis entspricht. Wenn für eine einzelne therapeutische Verabreichung nur ein Bruchteil, wie die Hälfte oder ein Viertel der Einheitsdosis benötigt wird, ist die Einheitsdosis vorteilhafterweise teilbar, z.B. in Form einer Tablette mit Bruchkerbe.

20

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können, wenn sie in Einheitsdosen vorliegen und für Applikationen, z.B. am Menschen, bestimmt sind, etwa 0,1 bis 500 mg, bevorzugt 10 bis 200 mg und insbesondere 50 bis 150 mg Wirkstoff enthalten.

25 Im allgemeinen werden in der Humanmedizin der oder die Wirkstoffe in einer Tagesdosis von 0,1 bis 5, vorzugsweise 1 bis 3 mg/kg Körpergewicht, gegebenenfalls in Form mehrerer,

vorzugsweise 1 bis 3 Einzelgaben zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse verabreicht.

Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe in Mengen vom 0,1 bis 5, vorzugsweise 1 bis 3 mg/kg Körpergewicht. Bei einer oralen Behandlung können ähnliche Dosierungen zur Anwendung kommen.

5

Die therapeutische Verabreichung der pharmazeutischen Zusammensetzung kann 1 bis 4 mal am Tage zu festgelegten oder variierenden Zeitpunkten erfolgen, z.B. jeweils vor den Mahlzeiten und/oder am Abend. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art, dem Körpergewicht und dem Alter der zu behandelnden Individuen, der Art und Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation der pharmazeutischen Zusammensetzung sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der oben genannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muss.

15 Es kann sich auch als zweckmäßig erweisen, die pharmazeutische Zusammensetzung nur einmalig oder im Abstand von mehreren Tagen zu verabreichen.

Die Festlegung der erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens erfolgen.

20

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen bestehen in der Regel aus mindestens einer erfindungsgemäßen Verbindung und nichttoxischen, pharmazeutisch verträglichen Arzneimittelträgern, die als Zumischung oder Verdünnungsmittel, beispielsweise in fester, halbfester oder flüssiger Form oder als Unhüllungsmittel, beispielsweise in Form einer Kapsel, eines Tablettenüberzugs, eines Beutels oder eines anderen Behältnisses für den therapeutisch aktiven Bestandteil zur Anwendung kommen. Ein Trägerstoff kann z.B. als

Vermittler für die Arzneimittelaufnahme in den Körper, als Formulierungshilfsmittel, als Süßungsmittel, als Geschmackskorrigens, als Farbstoff oder als Konservierungsmittel dienen.

Zur peroralen Anwendung können z.B. Tabletten, überzogene Tabletten, Kapseln, z.B. aus

- 5 Gelatine, dispergierbare Pulver, Granulate, wässrige und ölige Suspensionen, Emulsionen, Lösungen oder Sirupe kommen.

Tabletten können inerte Füllmittel, z.B. Stärken, Lactose, mikrokristalline Cellulose, Glucose,

Calciumcarbonat oder Natriumchlorid; Bindemittel, z.B. Stärken, Polyethylenglycole (PEGe),

10 Polyvinylpyrrolidon (PVP), Gelatine, Cellulosederivate, Alginate oder Gummi arabicum;

Gleitmittel, z.B. Magnesiumstearat, Glycerinmonostearat, Stearinsäure, Silikonöle oder

Talkum; Zerfallsmittel, z.B. Stärken, mikrokristalline Cellulose oder quervernetztes

Polyvinylpyrrolidon; Geschmackskorrigentien oder Farbstoffe enthalten. Sie können

zusätzlich mit einem Überzug versehen sein, der auch so beschaffen sein kann, dass er eine.

- 15 verzögerte Auflösung und Resorption der Arzneimittelzubereitung im Gastrointestinaltrakt bewirkt, so dass z.B. eine bessere Verträglichkeit, Protrahierung oder Retardierung erreicht wird.

Gelatinekapseln können den Arzneistoff vermischt mit einem festen, z.B. Lactose oder

- 20 Mannitol, oder einem ölichen, z.B. Oliven-, Erdnuss- oder Paraffinöl, Füllmittel enthalten.

Wässrige Suspensionen können Suspendiermittel, z.B. Natriumcarboxymethylcellulose,

Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natriumalginat, Polyvinylpyrrolidon, Tragant oder

Gummi arabicum; Dispergier- und Benetzungsmittel, z.B. Polyoxyethylenstearat,

- 25 Heptadecaethylenoxycatanol, Polyoxyethylensorbitolmonooleat oder Lecithin;

Konservierungsmittel, z.B. Methyl- oder Propylhydroxybenzoat; Geschmacksmittel, Süßungsmittel, z.B. Saccharose, Natriumcyclamat, Glucose, Invertzuckersirup, enthalten.

- Ölige Suspensionen können z.B. Erdnuss-, Oliven-, Sesam-, Kokos- oder Paraffinöl und  
5 Verdickungsmittel, wie z.B. Bienenwachs, Hartparaffin oder Cetylalkohol, enthalten; ferner Süßungsmittel, Geschmacksmittel und Antioxidantien.

In Wasser dispergierbare Pulver und Granulate können die erfindungsgemäße Verbindung in  
Mischung mit Dispergier-, Benetzungs- und Suspendiermitteln, z.B. den oben genannten  
10 sowie mit Süßungsmitteln, Geschmacksmitteln und Farbstoffen enthalten.

Emulsionen können z.B. Oliven-, Erdnuss- oder Paraffinöl neben Emulgatoren wie z.B.  
Gummi arabicum, Tragant, Phosphatiden, Sorbitanmonooleat,  
Polyoxyethylensorbitanmonooleat und Süßungs- und Geschmacksmittel enthalten.

15

Wässrige Lösungen können Konservierungsmittel, z.B. Methyl- oder Propylhydroxybenzoat;  
Verdickungsmittel; Geschmacksmittel; Süßungsmittel, z.B. Saccharose, Natriumcyclamat,  
10 Glucose, Invertzuckersirup sowie Farbstoffe enthalten.

20 Zur parenteralen Anwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung dienen steril  
injizierbare wässrige Lösungen, isotonische Salzlösungen oder sonstige Lösungen.

15

### Herstellungsbeispiele

Beispiel 1: Synthese *Bis(2-ethanolatoamin- $\kappa^2N,O$ )dihydroxoplatin(IV) über cis-Bis(2-ethanolatoamin- $\kappa^2N,O$ )platin(II)*

- 5 20 ml Amberlite IRA 400 (stark basischer Ionenaustauscher) wird mit 60 ml einer 2M NaOH für eine Stunde gerührt und anschließend mit 3 mal 20 ml Wasser gewaschen.
- 300 mg der Verbindung *cis-Dichloro-bis(2-ethanolamin)platin(II)* werden in 20 ml Wasser gelöst und dem Ionenaustauscher zugegeben. Die Mischung wird über Nacht gerührt, abfiltriert und einengt. Dies kann durch Zugabe von Ethanol erleichtert werden.
- 10 Es wurden farblose Kristalle bzw. ein weißes Pulver der Substanz *Bis(2-ethanolatoamin- $\kappa^2N,O$ ) platin(II)*, erhalten, die noch 2 Äquivalente Wasser enthielten.

#### Analyse:

##### 1. Elementaranalyse,

15 berechnet ( $C_4H_{12}N_2O_2Pt \cdot 2H_2O$ ): C, 13.68; H, 4.59; N, 7.98

gefunden: C, 13.86; H, 4.26; N, 7.69

##### 2. NMR

<sup>1</sup>H NMR ( $H_2O/D_2O$ ): 2.25 (m, 2H,  $CH_2-NH_2$ ), 2.96 (m, 2H,  $CH_2-O$ ),

<sup>13</sup>C NMR ( $H_2O/D_2O$ ): 50.9 (2C,  $CH_2-NH_2$ ), 69.3 (2C,  $CH_2-O$ ).

20

Das entsprechende Platin(IV)-Derivat, *Bis(2-ethanolatoamin- $\kappa^2N,O$ )dihydroxoplatin(IV)*, wird durch Oxidation in einer alkalischen wässrigen Lösung nach Zusatz von 30%iger  $H_2O_2$  und nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur synthetisiert.

25 Herstellungsbeispiel 2: Synthese *bis(2-Amino-1-propanolato- $\kappa^2N,O$ ) platin(II) und bis(2-Amino-1-propanolato- $\kappa^2N,O$ ) dihydroxoplatin(IV)*

20 ml Amberlite IRA 400 (stark basischer Ionenaustauscher) wird mit 60 ml einer 2M NaOH für eine Stunde gerührt und anschließend mit 3 mal 20 ml Wasser gewaschen.

325 mg der Verbindung *cis*-Dichloro-*bis*(2-Amino-1-propanol) platin (II) werden in 20 ml

- 5 Wasser gelöst und dem Ionenaustauscher zugegeben. Die Mischung wird über Nacht gerührt, abfiltriert und einengt. Dies kann durch Zugabe von Ethanol erleichtert werden.

Es werden farblose Kristalle bzw. ein weißes Pulver der Substanz *bis*(2-Amino-1-propanolato- $\kappa^2N,O$ ) platin(II), erhalten.

Das entsprechende Platin(IV)-Derivat wird durch Oxidation in einer alkalischen wässrigen

- 10 Lösung nach Zusatz von 30%iger H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und nach Röhren über Nacht bei Raumtemperatur synthetisiert.

### **Tumorhemmende Wirkung**

Beispiel 3:

- 15 Es wurde die Reaktivität der Verbindung *cis*-Dichloro-*bis*(2-ethanolamin)platin(II) unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen untersucht (Abbildung 1). Als pharmakodynamischer Endpunkt ist allgemein anerkannt die Bildung von Addukten der  
10 Wirksubstanz mit GMP als DNA Bestandteil (Sartori, David A.; Miller, Bernhard; Bierbach, Ulrich; Farrell, N Modulation of the chemical and biological properties of trans platinum complexes: monofunctional platinum complexes containing one nucleobase as potential antiviral chemotypes. JBIC, J. Biol. Inorg. Chem. (2000), 5(5), 575-583; Sullivan, Sharon T.; Ciccarese, Antonella; Fanizzi, Francesco P.; Marzilli, Luigi G. Cisplatin-DNA Cross-link Models with an Unusual Type of Chirality-Neutral Chelate Amine Carrier Ligand, N,N'-Dimethylpiperazine (Me<sub>2</sub>ppz): Me<sub>2</sub>ppzPt(guanosine monophosphate)2 Adducts That Exhibit  
20 Novel Inorg. Chem. (2000), 39(4), 836-842; Choi, Sunhee; Mahalingaiah, Shruthi;  
25 Delaney, Sarah; Neale, Nathan R.; Masood, Syed Substitution and Reduction of Platinum(IV)

Complexes by a Nucleotide, Guanosine 5'-Monophosphate. Inorg. Chem. (1999), 38(8),

1800-1805; Chen, Yu; Guo, Zijian; Parkinson, John A.; Sadler, Peter J Kinetic control of reactions of a sterically hindered platinum picoline anticancer complex with guanosine 5'-monophosphate and glutathione. J. Chem. Soc., Dalton Trans. (1998), (21), 3577-3586;

- 5 Bloemink, Marieke J.; Perez, Janice M. J.; Heetebrij, Robert J.; Reedijk, Jan The new anticancer drug [(2R)-aminomethylpyrrolidine](1,1-cyclobutanedicarboxylato)platinum(II) and its toxic S enantiomer do interact differently with nucleic acids. JBIC, J. Biol. Inorg. Chem. (1999), 4(5), 554-567.

Im linken Diagramm ist eine rasche Reaktion mit dem biologischen Target zu erkennen, während rechts, unter physiologischen Bedingungen, die Reaktion deutlich verlangsamt abläuft. Damit ist eine Selektivität gegeben.

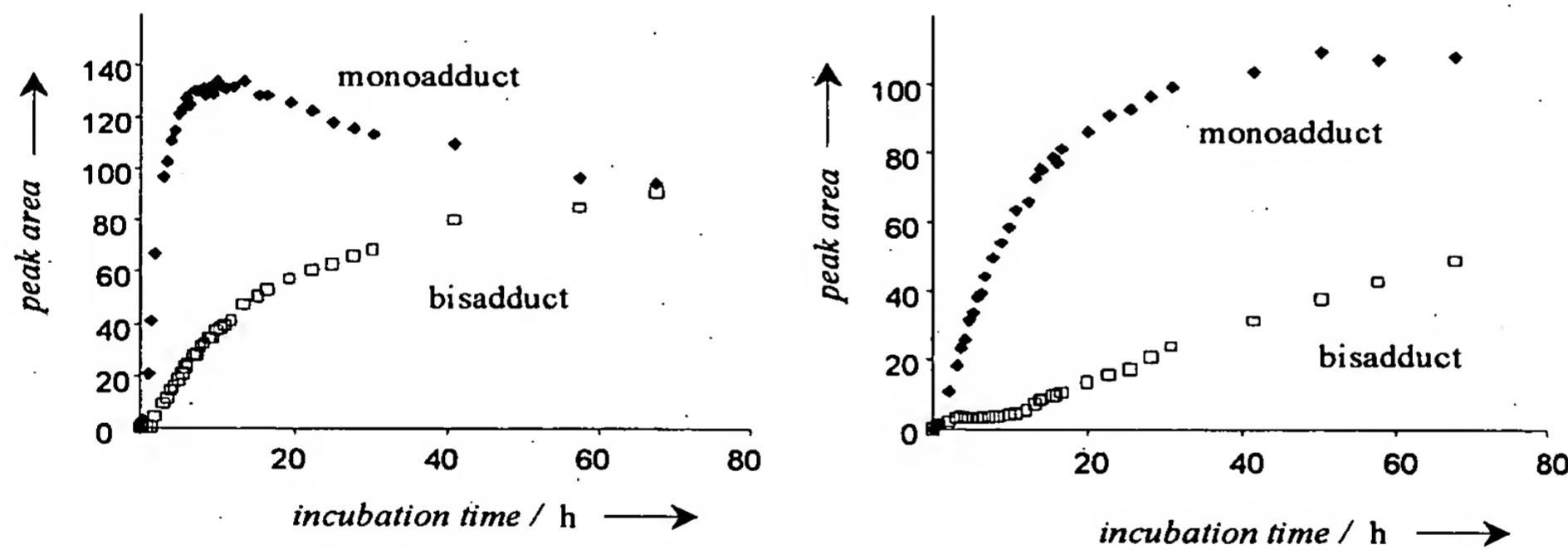


Abbildung 1

15

Beispiel 4:

Ähnlich zu Beispiel 3 wurde die Reaktivität der Verbindung *Bis*(2-ethanolatoamin- $\kappa^2N,O$ ) platin(II) (Synthese siehe Beispiel 1) untersucht. Gemessen wurde hierbei der Anteil des nicht durch den Wirkstoff veränderten Nukleotids. In Abbildung 2 ist die unter pathophysiologischen Bedingungen (pH 6) beobachtete, stark erhöhte Geschwindigkeit dieser

!0

Reaktion, und damit eine starke Erhöhung der Reaktivität im Vergleich zu erkrankungsfreiem Gewebe (pH 7.4) dargestellt.

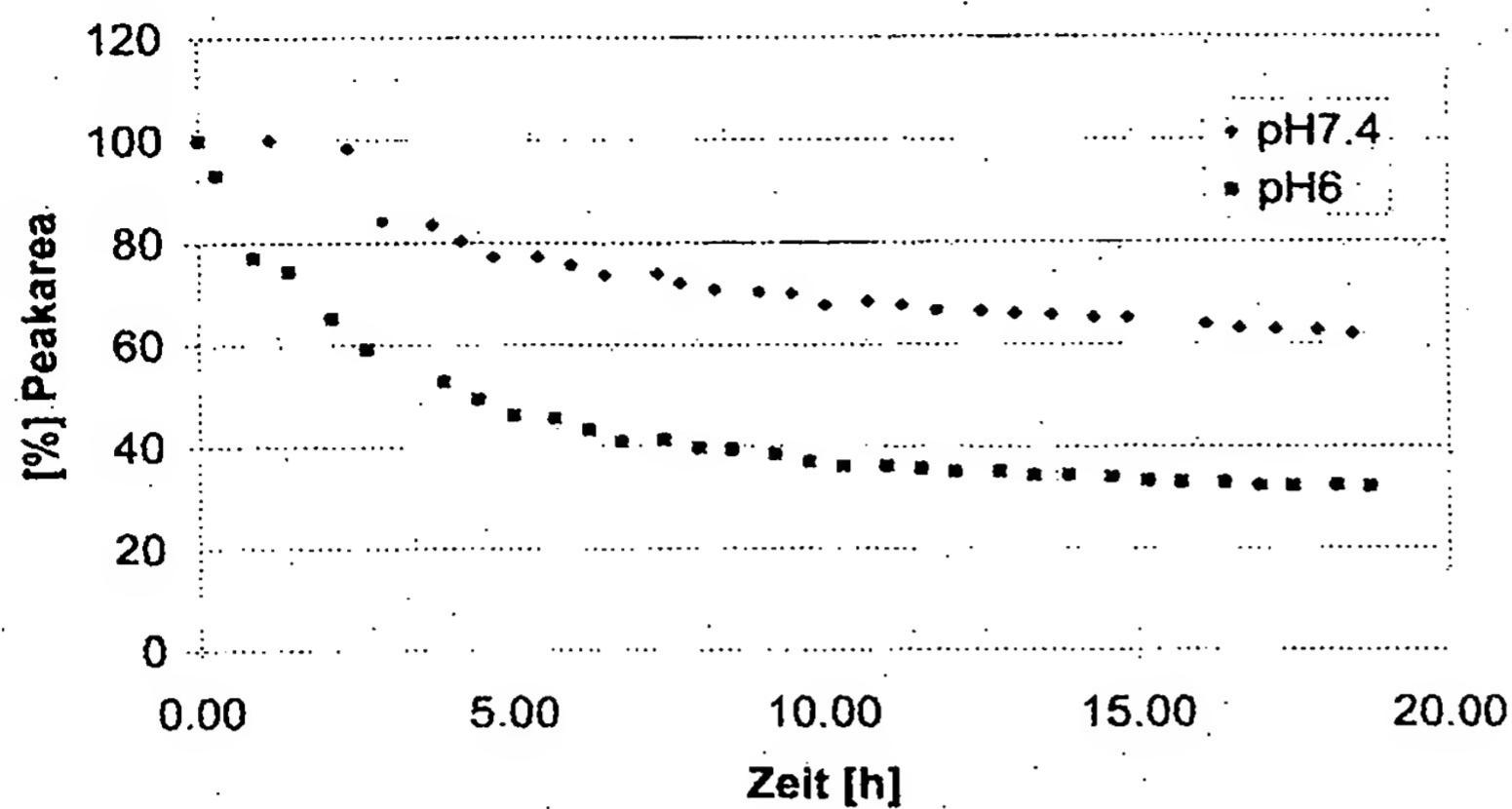


Abbildung 2

## Literatur

### Patente

DE 4,041,353 Keppler, BK (6/1992) New complexes of platinum and crown ether carboxylic acid cpds.-with higher antitumour activity than cis-platin, lower toxicity and high.

EP 0,367,974 Kolak, C et al (5/1990) Cis-complexes with a 1,3-diaminopropane derivative as a ligand, methods for their preparation and pharmaceutical agents containing such compounds.

EP 0,167,071 Kolak, C et al (1/1986) Derivatives of cis-platin(II) complexes with diamino sugars as ligands, method for their preparation and the pharmaceutical compositions.

US 5,434,256 Kokhar, A & Siddik, ZH (7/1995) Diamine platinum complexes as antitumor agents

US 4,607,114 Nakayama, Y et al (8/1986) Novel platinum complexes

US 4,704,464 Brunner, H et al (11/1987) Tumor retarding (1-benzyl-ethylenediamin)-platin (II) complexes

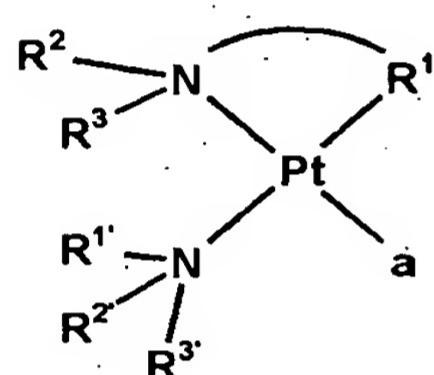
### Patentanmeldungen

WO 01/36431 A1 Uckun et al (11/2000) Diamino Platinum (II) antitumour complexes

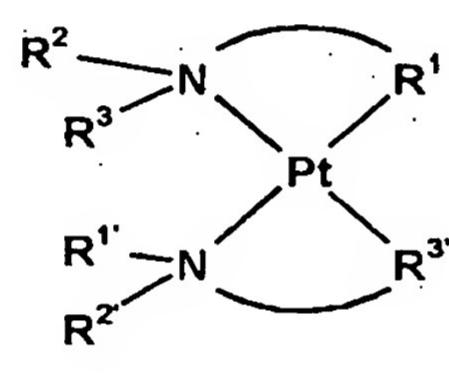
- Zenker, A.; Galanski, M.; Bereuter, T. L.; Keppler, B. K.; Lindner, W. (2000) Time-dependent interactions of platinum(II) complexes with 5'-GMP under simulated physiological conditions studied by capillary electrophoresis. *J. Biol. Inorg. Chem.*, 5(4), 498-504.
- Kuroda, R., Neidle, S., Ismail, I.M., Sadler, P.J. (1983) X-ray crystal and molecular structure of cis(NN),trans(OO) bis(2-aminoethanolato)-cis-dichloroplatinum(IV) dihydrate. The relationship of anti-tumour activity to ring closure.  
5

## Patentansprüche

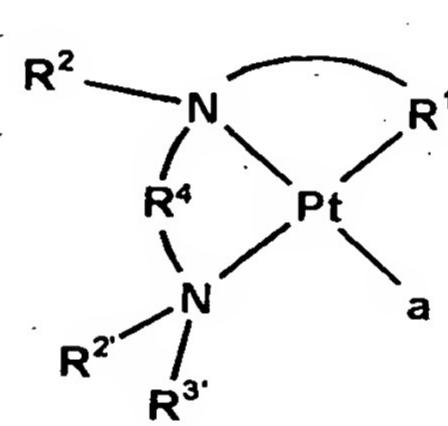
1. Die Verwendung von Platin(II) Komplexen der allgemeinen Formeln I bis IV zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie von Tumorerkrankungen,



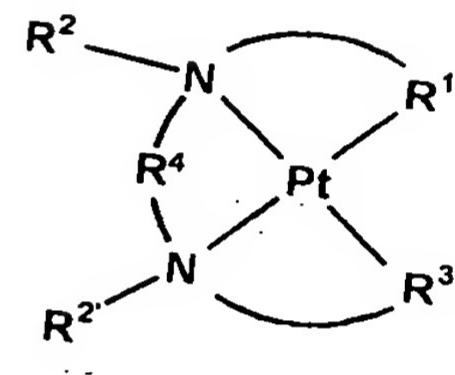
I



II



III



IV

5

wobei die Reste

R<sup>1</sup> und R<sup>3</sup> aus der Gruppe der Hydroxyalkyle und -alkenyle, sowie mit Halogenen, Alkylen, Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat substituierte Hydroxyalkyle und -alkenyle stammen, wobei die Hydroxyalkyle und -alkenyle protoniert oder deprotoniert vorliegen können,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2'</sup> = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -H, Methyl, Ethyl, gesättigte-, ungesättigte cyclische Reste, auch Heterocyclen, sowie deren Halogen, Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat Derivate bedeuten,

$R^4$  = Alkylen, Alken, Cycloalkylen, Cycloalken, aromatischer Rest, heterocyclischer Rest oder substituiertes Alkylen, Alken, Cycloalkylen, Cycloalken, aromatischer Rest, bevorzugt Ethan-1,2-diyL,

und a zur Gruppe der Halogenide (Fluor, Chlor, Brom, Iod),  $\text{OH}^-$ ,  $\text{OH}_2$ , Carboxylat, Sulfat

5 oder Sulfonat gehört.

2. Die Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1, wobei jedoch

$R^1$  und  $R^3'$  = Carboxyalkyle oder Carboxyalkenyle, sowie mit Halogenen, Alkylen, Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat substituierte Carboxyalkyle und -alkenyle bedeuten und die Carboxyalkyle oder Carboxyalkenyle protoniert oder deprotoniert vorliegen können.

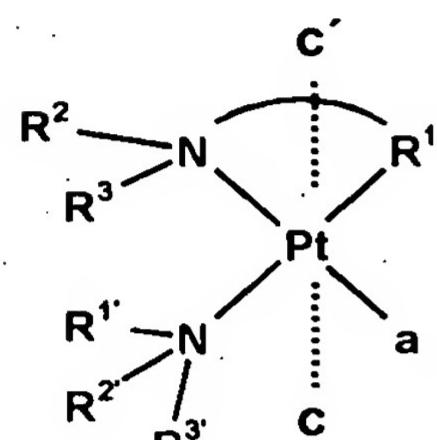
3. Die Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1, wobei jedoch

$R^1$  und  $R^3'$  = Sulfoalkyle oder Sulfoalkenyle, sowie mit Halogenen, Alkylen, Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat substituierte Sulfoalkyle und -alkenyle bedeuten und die Sulfoalkyle oder Sulfoalkenyle protoniert oder deprotoniert vorliegen können.

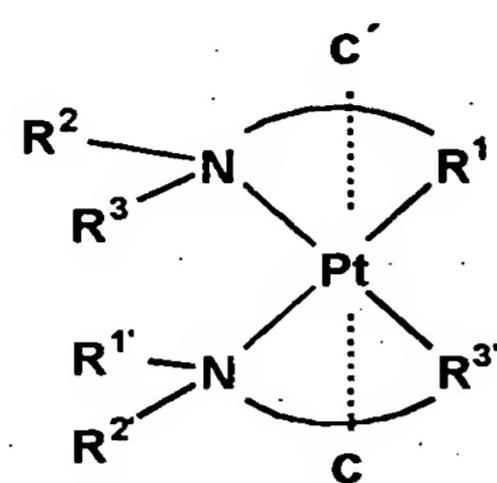
4. Die Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 bis 3, wobei insbesondere

20  $R^1$  und  $R^3' = -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}, -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}, -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}, -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}, -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}, -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}, -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}, -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}, -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$  und  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$  bedeuten und  $R^1$  und  $R^3' = -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}, -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}, -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}, -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}, -\text{CH}_2-\text{COOH}, -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}, -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}, -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}, -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}, -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$  und  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$  protoniert oder deprotoniert vorliegen können.

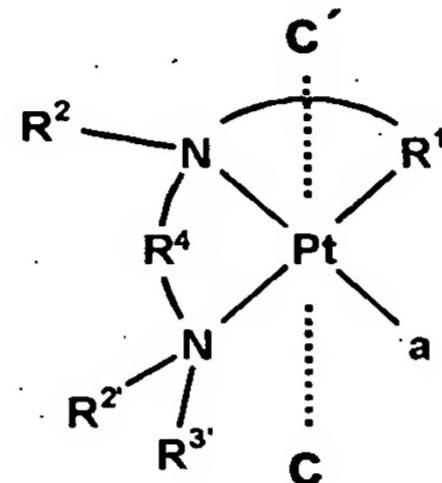
5. Die Verwendung von Platin(IV) Komplexen mit einfachem oder doppelten intramolekularem Ringschluß der allgemeinen Formeln Ia bis IVa zur Herstellung von 5 Arzneimitteln zur Therapie von Tumorerkrankungen,



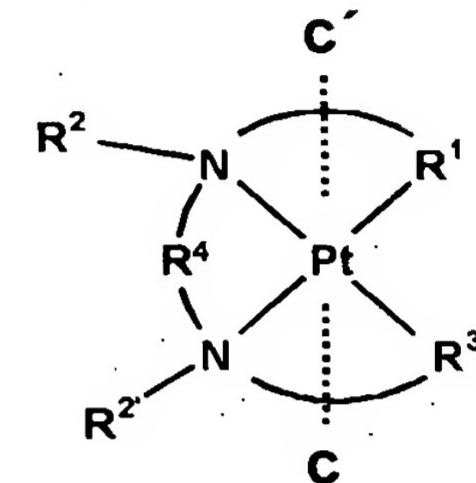
Ia



IIa



IIIa



IVa

wobei die Reste

R<sup>1</sup> und R<sup>3'</sup> aus der Gruppe der Hydroxyalkyle und -alkenyle, sowie mit Halogenen, Alkylen, Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat substituierte Hydroxyalkyle und -alkenyle stammen, wobei die Hydroxyalkyle und 10 -alkenyl protoniert oder deprotoniert vorliegen können,

$R^2, R^3, R^{1'}, R^{2'} = -CH_2-CH_2-OH, -CH_2-CH_2-CH_2-OH, -CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-OH, -CH_2-CH_2-$   
 $-CH_2-CH_2-CH_2-OH, -H, \text{Methyl, Ethyl, gesättigte-, ungesättigte cyclische Reste, auch}$   
 $\text{Heterocyclen, sowie deren Halogen, Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat Derivate}$   
15  $\text{bedeuten,}$

$R^4 = \text{Alkylen, Alken, Cycloalkylen, Cycloalken, aromatischer Rest, heterocyclischer Rest oder substituiertes Alkylen, Alken, Cycloalkylen, Cycloalken, aromatischer Rest, bevorzugt Ethan-1,2-diyl,}$

sowie a und c zur Gruppe der Halogenide (Fluor, Chlor, Brom, Iod), OH<sup>-</sup>, OH<sub>2</sub>, Carboxylat, Sulfat oder Sulfonat gehören.

6. Die Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 5, wobei jedoch

5 R<sup>1</sup> und R<sup>3'</sup> = Carboxyalkyle oder Carboxyalkenyle, sowie mit Halogenen, Alkylen, Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat substituierte Carboxyalkyle und -alkenyle bedeuten und die Carboxyalkyle oder Carboxyalkenyle protoniert oder deprotoniert vorliegen können..

7. Die Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 5, wobei jedoch

R<sup>1</sup> und R<sup>3'</sup> = Sulfoalkyle oder Sulfoalkenyle, sowie mit Halogenen, Alkylen, Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat substituierte Sulfoalkyle und -alkenyle bedeuten und die Sulfoalkyle oder Sulfoalkenyle protoniert oder deprotoniert vorliegen können.

15

8. Die Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 5 bis 7, insbesondere

R<sup>1</sup> und R<sup>3'</sup> = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-COOH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H und -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H  
20 bedeuten und R<sup>1</sup> und R<sup>3'</sup> = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-COOH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H und -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H protoniert oder deprotoniert vorliegen können.

9. Die Verwendung von Platinverbindungen nach Anspruch 1 bis 8, wobei jedoch die Reste R<sub>1</sub> und R<sub>3'</sub> bevorzugt substituierte und nicht-substituierte Hydroxyalkyle bedeuten und wobei die Hydroxyalkyle protoniert oder deprotoniert vorliegen können.

5

10. Die Verwendung von Platinverbindungen nach Anspruch 1 bis 9, wobei jedoch die Reste R<sub>1</sub> und R<sub>3'</sub> bevorzugt 2-Hydroxyethyl oder deprotoniertes 2-Hydroxyethyl, besonders bevorzugt aber deprotoniertes 2-Hydroxyethyl in der ringgeschlossenen Form bedeuten.

11. Platin (II) und Platin (IV) Verbindungen nach der allgemeinen Formel

[Pt<sup>II</sup>(NH<sub>3</sub>)<sub>n</sub>(A)<sub>n</sub>(Z)<sub>2-n</sub>] bzw. [Pt<sup>IV</sup>(NH<sub>3</sub>)<sub>n</sub>(A)<sub>n</sub>(Z)<sub>2-n</sub>X<sub>2</sub>]

wobei

n gleich 0 oder 1,

A und X zur Gruppe der Halogenide (Fluor, Chlor, Brom, Iod), OH<sup>-</sup>, OH<sub>2</sub>, Carboxylat, Sulfat  
oder Sulfonat gehören, und

Z, sofern n gleich =0, können die zwei im Molekül vorliegenden Reste Z über einen Rest aus der Gruppe der Alkyle, Alkylene, Cycloalkyle, Cycloalkenyle, Heterocyclen oder

substituierten Alkyle und Alkylene, Cycloalkyle und Cycloalkenyle, bevorzugt aber Ethan-

1,2-diyl, verknüpft sein, ein Hydroxyalkyl- oder -alkylenamin, Carboxyalkyl- oder -

alkylenamin oder Sulfatoalkyl- oder -alkylenamin darstellt, welches an mindestens einer der

CH<sub>2</sub> bzw. CH Gruppen durch Halogenen, Alkylen, Cycloalkylen, Heterocyclen, oder

funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat derivatisiert ist,

und zusätzlich an dem Amino-Stickstoff mit diesen Gruppen derivatisiert sein kann.

25

12. Platin (II) und Platin (IV) Verbindungen nach der allgemeinen Formel

$[\text{Pt}^{\text{II}}(\text{A})_1(\text{Z})_2]$  bzw.  $[\text{Pt}^{\text{IV}}(\text{A})_1(\text{Z})_2\text{X}_2]$

wobei

A und X zur Gruppe der Halogenide (Fluor, Chlor, Brom, Iod),  $\text{OH}^-$ ,  $\text{OH}_2$ , Carboxylat, Sulfat oder Sulfonat gehören, und

- 5 Z ein Hydroxyalkyl- oder -alkylenamin, Carboxyalkyl- oder -alkylenamin oder Sulfatoalkyl- oder -alkylenamin darstellt, welches an mindestens einer der  $\text{CH}_2$  bzw. CH Gruppen durch Halogenen, Alkylen, Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat derivatisiert ist,
- und zusätzlich an dem Amino-Stickstoff mit diesen Gruppen derivatisiert sein kann, wobei zwei im Molekül vorliegenden Reste Z über einen Rest aus der Gruppe der Alkyle, Alkylene, Cycloalkyle, Cycloalkenyle, Heterocyclen oder substituierten Alkyle und Alkylene, Cycloalkyle und Cycloalkenyle, bevorzugt aber Ethan-1,2-diyl, verknüpft sein können.

### 13. Platin (II) und Platin (IV) Verbindungen nach der allgemeinen Formel

15  $[\text{Pt}^{\text{II}}(\text{NH}_3)_n(\text{A})_2(\text{Z})_{2-n}]$  bzw.  $[\text{Pt}^{\text{IV}}(\text{NH}_3)_n(\text{A})_2(\text{Z})_{2-n}\text{X}_2]$

wobei

n gleich 0 oder 1,

A und X zur Gruppe der Halogenide (Fluor, Chlor, Brom, Iod),  $\text{OH}^-$ ,  $\text{OH}_2$ , Carboxylat, Sulfat oder Sulfonat gehören, und

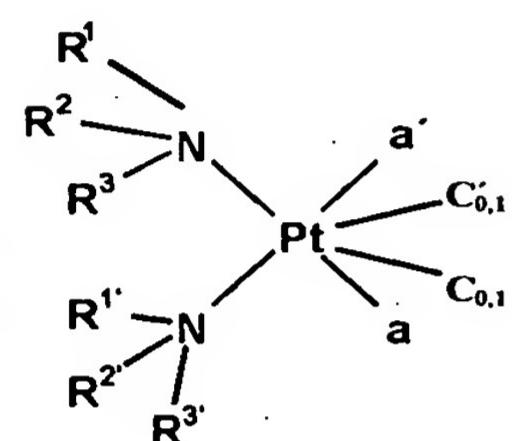
- 20 Z, sofern n gleich 0, können die zwei im Molekül vorliegenden Reste Z über einen Rest aus der Gruppe der Alkyle, Alkylene, Cycloalkyle, Cycloalkenyle, Heterocyclen oder substituierten Alkyle und Alkylene, Cycloalkyle und Cycloalkenyle, bevorzugt aber Ethan-1,2-diyl, verknüpft sein, ein Hydroxyalkyl- oder -alkylenamin, Carboxyalkyl- oder -alkylenamin oder Sulfatoalkyl- oder -alkylenamin darstellt, welches an mindestens einer der
- !5  $\text{CH}_2$  bzw. CH Gruppen durch Halogenen, Alkylen, Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat derivatisiert ist,

und zusätzlich an dem Amino-Stickstoff mit diesen Gruppen derivatisiert sein kann.

14. Verwendung einer Substanz nach Anspruch 11 bis 14 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumorerkrankungen.

5

15. Die Verwendung von Platin(II) und Platin (IV) Komplexen der allgemeinen Formel V zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie von Tumorerkrankungen.



V

10

wobei die Reste

R<sup>1</sup> und R<sup>3'</sup> aus der Gruppe der Hydroxyalkyle und -alkenyle, sowie mit Halogenen, Alkylen, Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat substituierte Hydroxyalkyle und -alkenyle stammen, wobei die Hydroxyalkyle und -alkenyl protoniert oder deprotoniert vorliegen können,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2'</sup> = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -H, Methyl, Ethyl, gesättigte-, ungesättigte cyclische Reste, auch Heterocyclen, sowie deren Halogen, Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat Derivate

20 bedeuten,

R<sup>4</sup> = Alkyl, Alkylen, Cycloalkyl, Cycloalken, Heterocyclische Reste oder substituierte Alkyle und Alkylene, Cycloalkyl und Cycloalken bevorzugt aber Ethan-1,2-diyl bedeuten,

und  $a, a'$  sowie  $c, c'$  zur Gruppe der Halogenide (Fluor, Chlor, Brom, Iod),  $\text{OH}^-$ ,  $\text{OH}_2$ , Carboxylat, Sulfat oder Sulfonat gehört, wobei für Platin (II) Verbindungen  $c$  entfällt ( $c_0$ )

16. Die Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 15, wobei jedoch

5  $R^1$  und  $R^{3'}$  = Carboxyalkyle oder Carboxyalkenyle, sowie mit Halogenen, Alkylen, Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat substituierte Carboxyalkyle und –alkenyle bedeuten und wobei die Carboxyalkyle und –alkenyle protoniert oder deprotoniert vorliegen können.

17. Die Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 15, wobei jedoch

$R^1$  und  $R^{3'}$  = Sulfoalkyle oder Sulfoalkenyle, sowie mit Halogenen, Alkylen, Cycloalkylen, Heterocyclen, oder funktionellen Gruppen wie Hydroxy, Carboxy, Sulfat oder Phosphat substituierte Sulfoalkyle und –alkenyle bedeuten und die Sulfoalkyle und –alkenyle protoniert oder deprotoniert vorliegen können.

15

18. Die Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 15 bis 17, insbesondere

$R^1$  und  $R^{3'} = -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}, -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}, -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}, -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}, -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}, -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}, -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}, -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}, -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}, -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$  und  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$

20 bedeuten und  $R^1$  und  $R^{3'} = -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}, -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}, -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}, -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}, -\text{CH}_2-\text{COOH}, -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}, -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}, -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}, -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}, -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$  und  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$  protoniert oder deprotoniert vorliegen können..

19. Die Verwendung von Platinverbindungen nach Anspruch 15 bis 18, wobei jedoch die Reste R<sub>1</sub> und R<sub>3'</sub> bevorzugt substituierte und nicht-substituierte Hydroxyalkyle bedeuten und wobei die Hydroxyalkyle protoniert oder deprotoniert vorliegen können.

5 20. Die Verwendung von Platinverbindungen nach Anspruch 15 bis 19, wobei jedoch die Reste R<sub>1</sub> und R<sub>3'</sub> bevorzugt 2-Hydroxyethyl oder deprotoniertes 2-Hydroxyethyl, besonders bevorzugt aber deprotoniertes 2-Hydroxyethyl in der ringgeschlossenen Form bedeuten

21. Arzneimittel enthaltende Verbindungen der Ansprüche 1-20

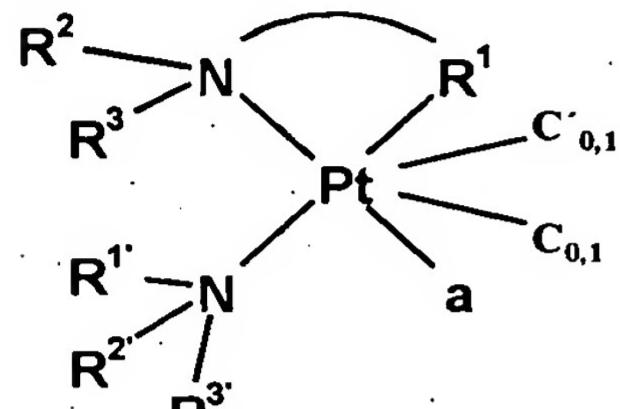
15

20

:5

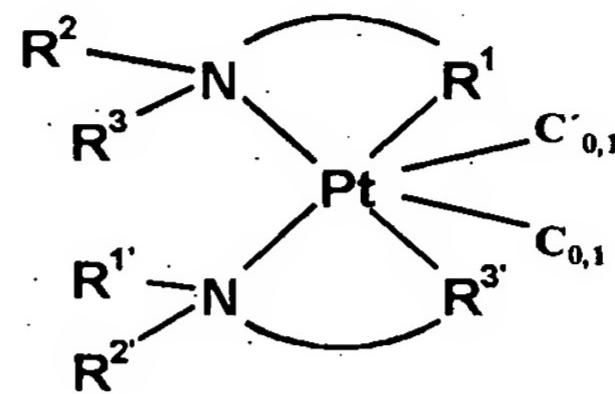
## Zusammenfassung

Die Verwendung von tumorhemmend wirksamen Platin Verbindungen gemäß Formeln I, II, III, IV und V zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumorerkrankungen.

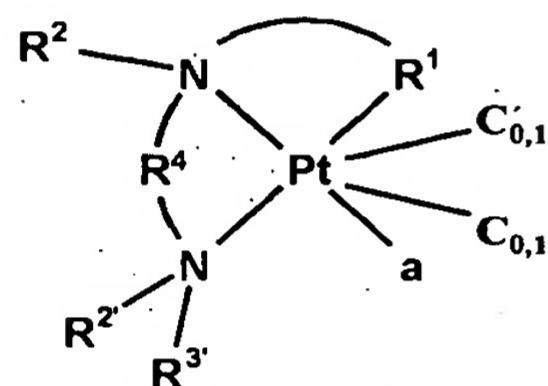


5

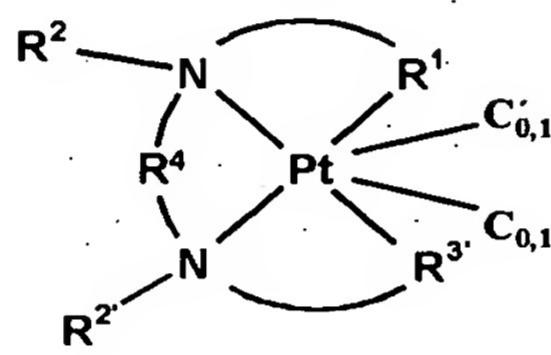
I



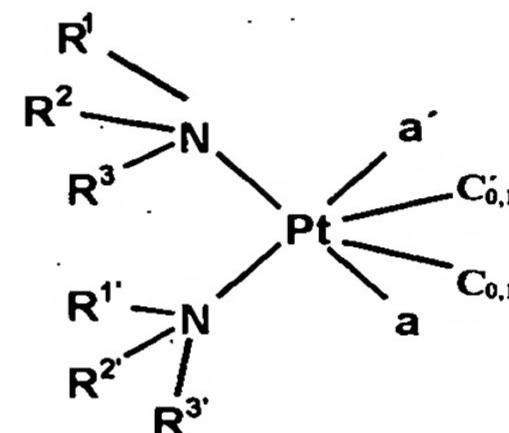
II



III



IV



V

10

Sowie neue tumorhemmende Platinkomplexe mit den allgemeinen Formeln

$[Pt^{II}(NH_3)_n(A)_n(Z)_{2-n}]$  bzw.  $[Pt^{IV}(NH_3)_n(A)_n(Z)_{2-n}X_2]$ ,

$[Pt^{II}(A)_1(Z)_2]$  bzw.  $[Pt^{IV}(A)_1(Z)_2X_2]$  und

$[Pt^{II}(NH_3)_n(A)_2(Z)_{2-n}]$  bzw.  $[Pt^{IV}(NH_3)_n(A)_2(Z)_{2-n}X_2]$ , wobei n gleich =0 oder 1.



15

20